

ВЛИЯНИЕ ВИДА УПАКОВКИ НА СОХРАНЕНИЕ СТЕРИЛЬНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ФитoМП»

ФРОЛОВА А.В.*, БУЗУК Г.Н.*, ПЕТРОВ П.Т.** , ДУНЕЦ Л.Н.***,
ИСАЙЧУК Д.В.****, ДУБИНЧИК Д.А.*****

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»*,*

*ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»**,*

*РУП «Белмедпрепараты»***,*

*СП «Фармлэнд»****,*

*РУПП «Изотрон»******

Резюме. Изучено влияние различных видов упаковки на качественные и количественные характеристики лекарственного средства растительного происхождения «ФитoМП», на сохранение его фармакологической активности и стерильности при хранении. Установлено, что стеклянные флаконы, закупоренные резиновыми пробками, материал комбинированный для пищевых продуктов ТУ РБ 00916408.013-99 (СП «Унифлекс» ООО, г. Минск) противопоказаны для упаковки «ФитoМПа». При этом оптимальными вариантами упаковки выбраны «Полифлен» ТУ РБ 9453-035-21032843-96 (ТЕТРА ПАК КУБАНЬ, г. Тимашевск, РФ) и материал комбинированный на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом ТУ РБ 00916408.001-94 (АМИПАК, г. Буда-Кошелево, РБ).

Ключевые слова: упаковка, стерильность, фармакологическая активность, «ФитoМП».

Abstract. Influence of various kinds of packing on qualitative and quantitative characteristics of a herbal medical remedy «PhytoMP», on preservation of its pharmacological activity and sterility at storage. It is established, that the glass bottles corked by rubber fuses, a material combined for foodstuff 00916408.013-99 are counter-indicative for packing of «PhytoMP». Thus optimum variants of packing are chosen «Polyphlen» 9453-035-21032843-96 and a material combined on the paper and cardboard basis, laminated by polythene 00916408.001-94.

Key words: Packing, sterility, pharmacological activity, «PhytoMP»

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь,
210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский
государственный медицинский университет,
aelita_frolova@tut.by - Фролова А.В.

Лечение ран относится к числу наиболее древних, но не стареющих проблем хирургии. Прежде всего, это обусловлено видовым изменением возбудителей и ростом числа микроорганизмов, резистентных к синтетическим антимикробным препаратам [1-3].

Фармакологическая активность лекарственного средства «ФитóМП» обусловлена действующими веществами его компонентов – маклейи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde), сем. Маковых (*Papaveraceae*) и подорожника большого (*Plantago major* L.), сем. Подорожниковых (*Plantaginaceae*) [4]. В частности, пектины подорожника большого обеспечивают ранозаживляющий эффект, иридоидный гликозид аукубин – выраженное противовоспалительное действие, а сумма бисульфатов бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина (сангвиритрин) маклейи мелкоплодной – антимикробную активность.

Оптимум условий для проявления лечебного действия препарату обеспечивает его лекарственная форма. Наиболее редко в хирургии используется присыпка, к преимуществам которой относятся простота в применении, легкость нанесения на рану и безболезненное удаление с нее при перевязке в отличие от влажно-высыхающих повязок.

Важным условием сохранения качества лекарственных средств является выбор рационального вида упаковки. В настоящее время во всем мире в практику производства лекарственных средств активно внедряются упаковочные материалы на основе полимеров, что обусловлено рядом их преимуществ перед традиционными упаковками из стекла, бумаги, металла. Но литературные данные говорят об отсутствии универсальной упаковки, каким бы новым и оригинальным ни было решение, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход. Рационально выбранный материал первичной упаковки должен соответствовать физико-химическим и санитарно-гигиеническим характеристикам, быть эстетичным, безопасным для организма и совместимым с лекарственным средством, обеспечивать его защиту от механических, физических, химических, биологических факторов и воздействий неблагоприятных условий окружающей среды, придавать удобство при транспортировке и применении, сохранять активность фитопрепарата на протяжении всего срока хранения [5-8].

Целью нашего исследования явилось провести сравнительное изучение влияния различных видов упаковки на сохранение качества, фармакологической активности и стерильности лекарственного средства растительного происхождения «ФитóМП».

Методы

Присыпки из листьев маклейи мелкоплодной, из подорожника большого и из лекарственного средства «ФитóМП» фасовали в стеклянные флаконы, пластмассовые флаконы и пакетики из упаковочного материала «Полифлен» (ТУ РБ 9453-035-21032843-96 ТЕТРА ПАК КУБАНЬ, г. Тимашевск, РФ), из материала комбинированного для упаковки пищевых продуктов (ТУ РБ 00916408.013-99 АМИПАК, г. Буда-Кошелево), из материала

комбинированного на бумажной и картонной основе, ламинированного полиэтиленом (ТУ РБ 00916408.001-94 АМИПАК, г. Буда-Кошелево), из материала упаковочного для пищевых продуктов (ТУ РБ 28632061.002-98 с изм. №4 СП «Унифлекс» ООО, г. Минск). Первую партию стеклянных флаконов закрывали бумажными колпачками (контроль), вторую – резиновыми пробками, пластмассовые флаконы завинчивали, пакетики герметично запаивали промышленным способом.

Использование лекарственного средства «ФитóМП» для местного лечения раневой инфекции предусматривает его стерильность. Поэтому образцы присыпок из листьев маклейи мелкоплодной (контроль) и лекарственного средства «ФитóМП» в вышеуказанных видах упаковки подвергали радиационному воздействию на γ -установке УГУ-400 ГНУ «ОИЭ и ЯИ-Сосны» НАН Беларуси. Поглощенная доза варьировалась от 2,5 до 25 кГр.

При подборе оптимального варианта герметичной упаковки необходимо проследить не только качественные, но и количественные параметры средства в течение всего периода хранения. В связи с длительностью периода естественного старения порошков и присыпок для установления сроков их годности применяют и методы искусственного «ускоренного старения», основанные на изменении скорости реакции при повышении температуры. Все образцы присыпок помещали в термостат при 60°C и проводили их анализ через каждые 3-е суток на протяжении 2-х месяцев. Качество присыпки оценивали по внешнему виду, слипаемости, цвету, качественному составу и количественному содержанию алкалоидов маклейи мелкоплодной и полисахаридов подорожника большого в лекарственном средстве «ФитóМП», определение которых проводили согласно методикам анализа [9-10].

Для определения качественного состава алкалоидов маклейи мелкоплодной нами использована тонкослойная хроматография на силуфол в следующих системах растворителей: Толуол – МеОН – NH₄ОН (20:5:0,1), Этилацетат, нас. NH₄ОН, СНСl₃ – Этилацетат – Ацетон (3:1:1). Толуол – ацетон – Этанол – NH₄ОН (10:10:3:1), Толуол – ацетон – Этанол – NH₄ОН (10:10:1:0,5). Обнаружение алкалоидов проводилось в УФ-свете и после проявления модифицированным реактивом Драгендорфа.

Расфасованные в различные виды упаковки образцы растительных присыпок были исследованы по показателю «Микробиологическая чистота» до и после радиационного воздействия (γ -излучения Co⁶⁰) согласно фармакопейной методике [9].

Для изучения антимикробной активности лекарственного средства «ФитóМП» в отношении музейных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 026, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и референс-штаммов, изолированных из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, использован метод диффузии в агар [11].

На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносили взвесь 10⁵ колониеобразующих единиц (КОЕ) суточной культуры исследуемого штамма микроорганизма. Настой «ФитоМПа», стерильный физиологический раствор

(контроль) в объеме 20 мкл вносили в лунки, и после суточной инкубации в термостате при $t = 37^{\circ}\text{C}$ измеряли диаметр зоны ингибирования роста микроорганизма. При отсутствии зоны ингибирования роста считали, что антимикробная активность у образца отсутствует.

Результаты и их обсуждение

Проведенные микробиологические исследования показали, что образцы присыпки «ФитoМП», прошедшие радиационное воздействие γ -лучами в дозах 15, 20, 25 кГр во всех видах упаковки, полностью отвечали всем требованиям по показателю «Микробиологическая чистота». Общее число бактерий в 1 г не превышало 10^4 , энтеробактерии, патогенная микрофлора отсутствовали, общее число дрожжеподобных и плесневых грибов в 1 г было $< 2 \cdot 10^2$. Однако не все из образцов сохраняли фармакологическую активность, а также свои качественные и количественные характеристики в процессе хранения. Бактериологические исследования продемонстрировали влияние вида используемой упаковки на сохранение антимикробного эффекта и его интенсивность. Так, у всех образцов, которые хранились под резиновой пробкой и в завинченных пластмассовых флаконах, антимикробная активность отсутствовала. Лекарственное средство «ФитoМП», хранившееся в остальных исследованных упаковках, было высоко активно в отношении грамположительной микрофлоры и оказывало стойкий эффект в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Фитохимические исследования также подтвердили, что заложенные на хранение в стеклянных флаконах, закрытых бумажными колпачками и в пакетиках из материала комбинированного на бумажной и картонной основе, ламинированного полиэтиленом, из материала упаковочного для пищевых продуктов, из «Полифлена» сырье маклейи мелкоплодной, подорожника большого и лекарственное средство «ФитoМП» в течение всего периода наблюдения соответствовали по внешним признакам требованиям, установленным проектами Временных Фармакопейных статей «Листья маклейи» и «Сбор «ФитoМП».

Влажность в процессе хранения несколько уменьшалась, но укладывалась в установленные нормы. Содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной, практически не изменялось. В присыпке «ФитoМП» влажность не превышала 12%, зола общая – 16%, а зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной составляла не более 4%.

Количественный анализ показал, что в порошке из листьев маклейи мелкоплодной содержание алкалоидов снижалось более быстрыми темпами, чем в цельном сырье. При этом использование помимо методов количественного анализа компьютерной программы «Image» позволило нам по установленной схеме проследить изменение содержания алкалоидов маклейи мелкоплодной, избегая деструкции сырья. В образцах «ФитoМПa» наблюдалось более медленное снижение количественного содержания действующих веществ, чем при раздельном хранении его компонентов в

измельченном виде. При проведении качественной реакции в средстве определялись алкалоиды маклейи мелкоплодной и полисахариды подорожника большого.

В тоже время, присыпки, хранившиеся в пакетиках из материала комбинированного для упаковки пищевых продуктов ТУ РБ 00916408.013-99, характеризовались повышенной слипаемостью, а в стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, и в завинченных пластмассовых флаконах наблюдалось изменение цвета и внешнего вида образцов.

Данные анализов «естественного старения» полностью коррелировали с результатами «ускоренного старения». Так, в течение первых пяти суток происходило интенсивное снижение содержания алкалоидов в сырье маклейи мелкоплодной при его «ускоренном старении» в стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, и умеренно быстрое – в пластмассовых завинчивающихся флаконах. При этом в остальных изучаемых упаковках отмечено медленное изменение этого показателя на протяжении 27-ми суток. На рисунке 1 отражено изменение количественного состава в образцах сырья маклейи мелкоплодной, упакованных в стеклянные флаконы под бумажные колпачки и под резиновые пробки.

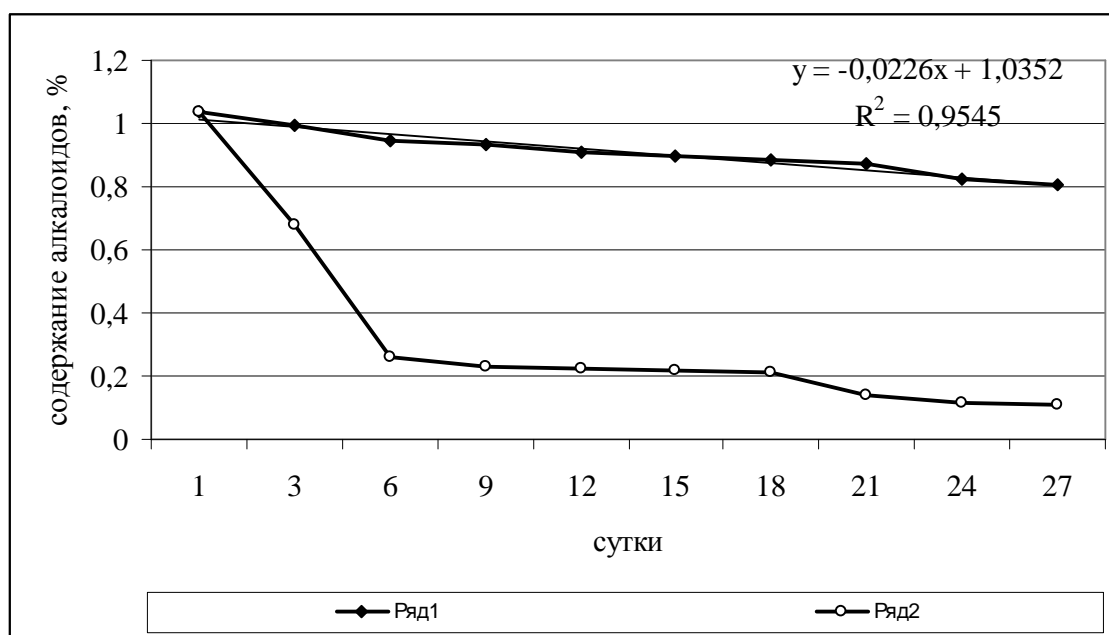


Рис.1. Изменение содержания алкалоидов в сырье маклейи мелкоплодной при хранении в стеклянном флаконе под бумажным колпачком (ряд 1), и в стеклянном флаконе под резиновой пробкой (ряд 2).

Протективное действие подорожника большого на алкалоиды маклейи мелкоплодной демонстрирует рисунок 2.

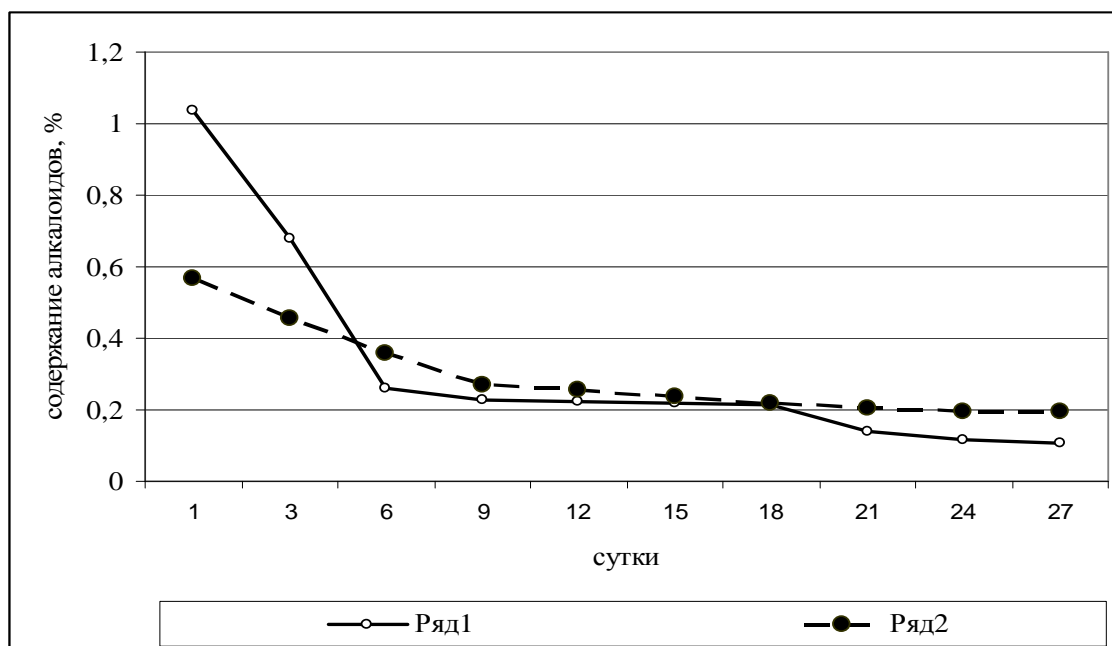


Рис.2. Изменение содержания алкалоидов в сырье маклейи мелкоплодной (ряд 1) и в лекарственном средстве «ФитомП» (ряд 2) при хранении в стеклянных флаконах под резиновыми пробками.

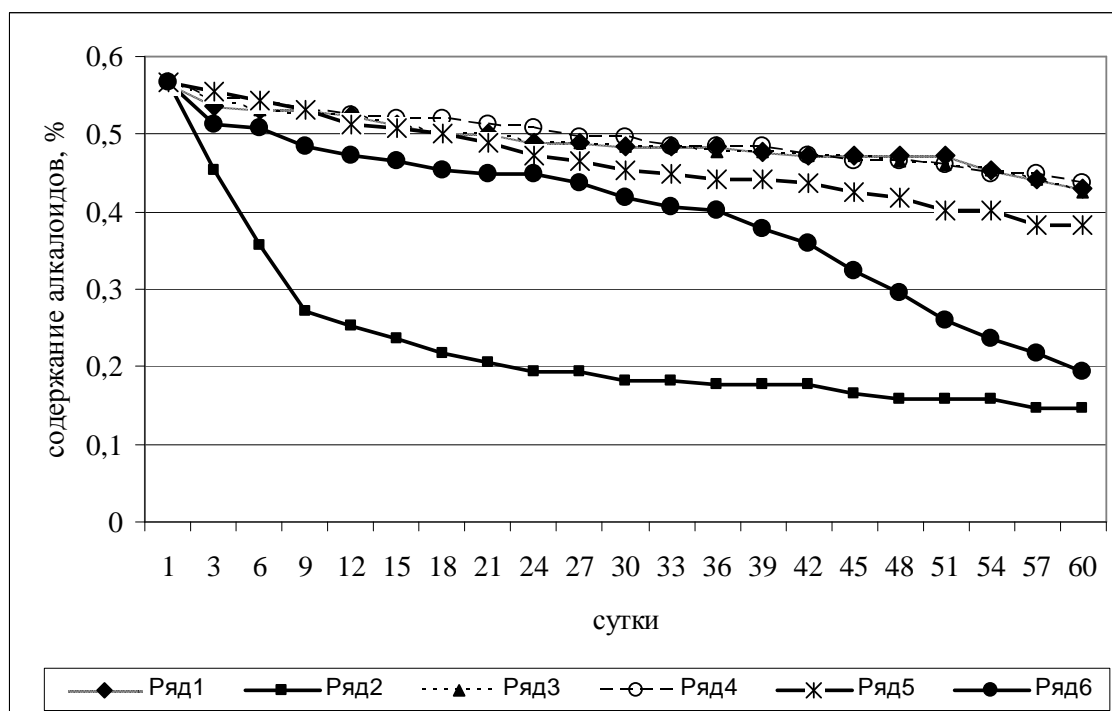


Рис.3. Изменение содержания алкалоидов в лекарственном средстве «ФитомП» при хранении в различных видах упаковок.

Примечание: ряд 1 – в стеклянных флаконах под бумажными колпачками, ряд 2 – под резиновой пробкой, ряд 3 – в пакетиках из «Полифлена», ряд 4 – из материала комбинированного на бумажной и картонной основе, ламинированного полиэтиленом, ряд 5 – из материала упаковочного для пищевых продуктов, ряд 6 – в пластмассовых закручивающихся флаконах.

Рисунок 3 отражает данные о содержании алкалоидов в лекарственном средстве «ФитоМП» при его хранении на протяжении 60-ти суток во всех предложенных производителями видах упаковок, за исключением материала ТУ РБ 00916408.013-99, в котором нами изначально отмечена повышенная слипаемость средства.

Как видно из рисунка 3, за исключением стеклянных флаконов, закрытых резиновыми пробками, и пластмассовых завинчивающихся флаконов, все виды упаковки можно рекомендовать для хранения лекарственного средства «ФитоМП». Однако в качестве оптимального варианта нами выбран материал комбинированный на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом, который имеет несколько преимуществ перед остальными. Во-первых, в отличие от «Полифлена» он способен защитить фитопрепарат от воздействия света. Во-вторых, гладкая, но не скользкая поверхность упаковки в отличие от материала упаковочного для пищевых продуктов делает ее удобной в применении при работе в хирургических перчатках. В-третьих, фитохимические и бактериологические исследования, проведенные через 3 года хранения лекарственного средства «ФитоМП» в данной упаковке, констатировали сохранение его стерильности, качественных и количественных характеристик и фармакологической активности.

Заключение

На основании проведенных исследований можно сделать следующее заключение:

1) Сырье маклейи мелкоплодной и лекарственное средство «ФитоМП» наиболее быстро теряют количество алкалоидов при хранении в стеклянных флаконах под резиновыми пробками и в пластмассовых завинчивающихся флаконах.

2) Материал упаковочный для пищевых продуктов (ТУ РБ 28632061.002-98 с изм. №4 СП «Унифлекс» ООО, г. Минск) и «Полифлен» (ТУ РБ 9453-035-21032843-96 ЗАО «ТЕТРА ПАК КУБАНЬ», г. Тимашевск, РФ) могут быть использованы в качестве первичной упаковки растительного средства «ФитоМП».

3) Оптимальным видом упаковки «ФитоМПа» является материал комбинированный на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом (ТУ РБ 00916408.001-94 АМИПАК, г. Буда-Кошелево), который обеспечивает не только сохранность качества и активности средства, но и удобство его применения.

Литература

1. Абаев, Ю. К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю. К. Абаев // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 3. – С. 107-111.
2. Блатун, Л. А. Некоторые аспекты госпитальной инфекции / Л. А. Блатун // Врач. – 2007. – № 1. – С. 3-5.
3. Samra, Z. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to vancomycin, teicoplanin, linezolid, pristinamycin and other antibiotics / Z. Samra, O. Ofer, H. Shmueli // Isr. Med. Assoc. J. – 2005. – Vol. 7, N 3. – P. 148-150.
4. Состав лекарственного препарата: пат 7728 Респ. Беларусь, А 61К 35/78 / А.Н. Косинец, А.В. Фролова, Г.Н. Бузук; заявитель УО «Витебский государственный медицинский университет». – № а 20020872 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2006. – № 1. – С. 48-49.
5. Производство фармуупаковки – неотъемлемая составляющая фармацевтической промышленности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gmp-club.com/ru/intersite/logs/pharmapack.html>. – Дата доступа: 20.05.2008.
6. Ларионов В.Г. Упаковка как фактор маркетинговой деятельности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cfin.ru/press/marketing/2000-4/>. – Дата доступа: 20.05.2008.
7. Артемьев, А. И. // Новая аптека / А. И. Артемьев. – 2003. – № 6. – С. 46-50.
8. Алексеев, К. В. Роль упаковки в сохранении качества лекарств / К. В. Алексеев // Рос. аптеки. – 2004. – № 5. – С. 43-46.
9. ГФ РБ / под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Мин. гос. ПТК полиграф. – 2006. – 656 с.
10. Новые методы практической биохимии / Г. Н. Бузук [и др.]. – М.: Наука. – 1988. – С. 137-140.
11. Поляк, М. С. Клиническая значимость и методология определения антибиотиков в биосубстратах / М. С. Поляк. – СПб., 1998. – 21 с.